

543156

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年8月26日 (26.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/071544 A1(51) 国際特許分類⁷: A61L 24/00, 31/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001194

(22) 国際出願日: 2004年2月5日 (05.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-035710 2003年2月13日 (13.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人物質・材料研究機構 (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1丁目2-1 Ibaraki (JP). フルウチ化学株式会社 (FURUUCHI CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1400013 東京都品川区南大井6丁目17番17号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田口 哲志 (TAGUCHI, Tetsushi) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1丁目2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP). 小林 尚俊 (KOBAYASHI, Hisatoshi) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1丁目2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP). 田中 順三 (TANAKA, Junzo) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現1丁目2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP). 斉藤 浩史

(SAITO, Hirofumi) [JP/JP]; 〒1400013 東京都品川区南大井6丁目17番17号 フルウチ化学株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 西 義之 (NISHI, Yoshiyuki); 〒2350036 神奈川県横浜市磯子区中原4-26-32-211 西特許事務所 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BIODEGRADABLE AND PRESSURE-SENSITIVE MATERIAL FOR MEDICAL USE

(54) 発明の名称: 生体内分解吸収性粘着性医用材料

(57) Abstract: It has been required to develop a tissue adhesive for biological use which has a strong adhesive force and a low biological toxicity. To occlude a blood vessel, stop bleeding, stop air leakage or blocking aneurysm, the existing hemostatic materials, vascular occluding materials, sealants and aneurysm blocking agents would frequently peel off from the application site and thus there is no such a product having a satisfactory hemostatic effect or blocking strength. Thus, it is intended to provide a two-component system biodegradable and pressure-sensitive material for medical use which contains a biodegradable polymer as the adhesive component together with a low-molecular weight derivative, wherein a carboxyl group in a di- or tricarboxylic acid occurring in the citric acid cycle is modified with an electron-drawing group (succinimidyl, sulfosuccinimidyl, maleimidyl, phthalimidyl, imidazolyl, nitrophenyl, tresyl or a combination of two or more of these derivatives), as a hardening component.

(57) 要約: 接着力が強く生体毒性の低い生体用組織接着剤の開発が望まれていた。また、血管の閉塞、止血、エアーリーク、動脈瘤の封止などに対し、従来の止血材、血管塞栓材、シーラント又は動脈瘤の封止剤は、塗布部分から剥離し易く、十分な止血効果・封鎖強度を持ったものが存在しなかった。生分解性高分子を接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基を電子吸引性基 (スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせ) によって修飾した低分子誘導体を硬化成分とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料を提供する。

WO 2004/071544 A1

明 細 書

生体内分解吸収性粘着性医用材料

1

技術分野

本発明は、生分解性高分子を接着成分とし、生体低分子誘導体を硬化成分とする、生体用組織接着剤等の新規な二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料に関する。

5

背景技術

外科手術などにおいて、皮膚、臓器、血管などの創部の閉鎖・接合は、最も基本的な手技のひとつであり、現在では、糸による縫合が一般的になっている。しかし、創部の閉鎖・接合をする際、縫合糸を用いずに、迅速に、適度な張力に耐え得る生物学的適合性のよい接着剤にて行うことが考えられ、これまで、フィブリン系接着剤、シアノアクリレート系接着剤、ポリウレタン系接着剤などが生体組織用接着剤として臨床的に使用されている。他に、ゼラチン、コラーゲンなどの生分解性高分子を接着成分とする生体組織用接着剤などの医用材料が知られている（例えば、特許文献1～6）。

10

15

特許文献1 特開平6-218035号公報

特許文献2 特開平7-163860号公報

特許文献3 特開平9-103479号公報

特許文献4 WO98/54224

特許文献5 特開2000-290633号公報

20

1 特許文献6 特表2000-503883号(特許第3238711号)公報

発明の開示

(発明が解決しようとする課題)

5 これまで、強固な組織接着力を持ち、残留した架橋剤又は分解生成物の生体毒性が低い生体用組織接着剤は存在しなかった。また、血管の閉塞、止血、エアリーク、動脈瘤の封止などに対し、従来の止血材、血管塞栓材、シーラント又は動脈瘤の封止剤は、塗布部分から剥離し易く、十分な止血効果・封鎖強度を持ったものが存在しなかった。

10 (課題を解決するための手段)

このような問題点を解決するため、本発明では、生体分子を用いて合成した低分子誘導体を硬化成分として用いることにより、組織-組織間の接着強度が強く、生体毒性の低い生体内分解吸収性粘着性医用材料を開発した。

すなわち、本発明は、生分解性高分子の有機溶媒溶液若しくは水溶液又は水-
15 有機溶媒混合溶液を接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基を電子吸引性基によって少なくとも1つ以上修飾した低分子誘導体を硬化成分とすることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料である。

また、電子吸引性基としては、スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、
20 マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

また、接着成分として使用する生分解性高分子は、天然の生分解性高分子とし

1 では、コラーゲン、アテロコラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、ゼラチン、
ケラチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、
キチン、キトサン、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げ
5 られ、合成の生分解性高分子としては、ポリアミノ酸、ポリアルコール又はこれ
らの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

 また、生分解性高分子を溶解する溶媒は、蒸留水、緩衝液又は有機溶媒の1種
又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

 また、有機溶媒は、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N、N-ジメチルホ
ルムアミド（DMF）、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレングリコール、ポリ
10 プロピレングリコール等の生分解性高分子が溶解する溶媒の1種又は2種以上の
組み合わせが挙げられる。

図面の簡単な説明

 第1図は、化合物を添加しない場合の細胞数を100%とし、クエン酸誘導体
15 （CAD）の合成に関係する3つの化合物の細胞毒性試験結果を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

 本発明で使用するクエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸は、例えば、
リンゴ酸、オキサロ酢酸、クエン酸、cis-アコニット酸、2-ケトグルタル酸、
20 又はこれらの誘導体である。

 本発明における生体低分子誘導体は、クエン酸回路に存在するジ又はトリカル
ボン酸を電子吸引性基、例えば、スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、

1 マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル、
又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせと反応させ、活性エステル
を導入したものである。

すなわち、本発明における生体低分子誘導体は、クエン酸回路に存在するジ又
5 はトリカルボン酸の有機溶媒溶液に縮合剤、例えば、1-エチルー3-(3-ジメ
チルアミノプロピル)カルボジイミドの存在下で電子吸引性基となる分子、例えば、
N-ヒドロキシスクシンイミドを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに
よって精製することにより得られる。

生分解性高分子には、天然の生分解性高分子としてコラーゲン（数10種類の
10 タイプによらない）、アテロコラーゲン（数10種類のタイプによらない）、ア
ルカリ可溶化コラーゲン（数10種類のタイプによらない）、ゼラチン、ケラチ
ン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、キチ
ン、キトサン（脱アセチル化度、分子量によらない）、又はこれらの誘導体の1
種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。タンパク質は、由来する生物によら
15 ない。合成の生分解性高分子としては、ポリアミノ酸（アミノ酸の種類、分子量
によらない）、ポリアルコール（種類、分子量によらない）、又はこれらの誘導
体の1種又は2種以上の組み合わせ等の電子吸引性基により修飾された生体低分
子と反応しうる官能基を有する高分子が含まれる。

グリコサミノグリカンには、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロ
20 ン酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸、又はこれらの誘導体の1種又は
2種以上の組み合わせが含まれる。これらのグリコサミノグリカンは、分子量、
由来する生物によらない。

1 接着成分（生分解性高分子）と硬化成分（生体低分子誘導体）の割合は、有機
溶媒あるいは蒸留水、緩衝液等の溶媒中の接着成分0.01～80重量%に対し、
硬化成分0.01～1000mMとする。溶媒中の接着成分のより好ましい範囲
は、10～60重量%である。また、接着成分に対する硬化成分のより好ましい
5 範囲は10～200mM程度である。好ましくは、0～100℃、より好ましく
は4～60℃で反応させる。なお、両者の配合に際しては、均一に反応をさせる
ため、双方を適宜濃度の溶液として混合するのが好ましい。

また、接着成分又は硬化成分溶液を作成するための溶媒としては、蒸留水のほ
か、生理食塩水、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸、リン酸等の緩衝液が挙げられる。
10 緩衝液を使用することにより、接着剤を付着させた周囲の生体組織を浸透圧、p
Hの変化により壊死させないようにすることができる。

また、有機溶媒として、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N、N-ジメチ
ルホルムアミド（DMF）、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレングリコールの
1種又は2種以上の組み合わせを用いることができる。また、適宜比率の蒸留水
15 と有機溶媒の双方の混合溶媒を用いてもよい。

以上のような二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料は、生体用組織接着
剤として、皮膚と皮膚などの軟組織間の接着、骨と骨などの硬組織間の接着、骨
と軟骨などの硬組織と軟組織の接着を目的として用いられる。また、止血剤、血
管塞栓材、シーラント、又は動脈瘤の封止剤としても用いられる。なお、本発明
20 の生体内分解吸収性粘着性医用材料は当該用途に適用後は生体内で分解し、一定
期間経過すると吸収、消失する特性があり、体内に異物として残存することがな
い。

1 (実施例)

以下、本発明について実施例を挙げて詳細に説明する。

細胞毒性試験

細胞毒性試験は、以下の手順で行った。硬化成分とする低分子誘導体の一例として、クエン酸の3つのカルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) により修飾した生体低分子誘導体 (CAD) を合成し、これを用い、L929細胞を用いた細胞毒性試験を行った。図1は、セルカウンティングキット (同仁化学株式会社製) を用いて細胞数をカウントした結果である。何も添加していない場合の細胞数を100%としてある。CADは、クエン酸、HOSuと同様に毒性が極めて低いことを示している。

実施例1～3

生分解性高分子としてアルカリ可溶化コラーゲン (A1Co1) を用い、A1Co1の30重量%のDMSO溶液200 μ Lに硬化成分として市販CADをそれぞれ100mM (実施例1)、50mM (実施例2)、30mM (実施例3) 溶解したCAD溶液50 μ Lを加え、25 $^{\circ}$ Cで数秒攪拌し混合溶液を調製した。

実施例4

50重量%のアルカリ可溶化コラーゲン (A1Co1) のDMSO溶液200 μ Lに市販CADを100mM溶解したCAD溶液50 μ Lを加え、25 $^{\circ}$ Cで数秒攪拌し混合溶液を調製した。

次いで、実施例1～4について、市販の豚モモ肉を用いて接着試験を行った。組織接着試験は、以下の手順で行った。調製した上記の各混合溶液を予め用意した豚モモ肉 (厚さ2mm、幅2cm、長さ6cm) に2 \times 2cm²の面積で塗布

し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に50gの錘をのせ、37℃で12時間放置した。接着強度は、引っ張り試験機（英弘精機社製TAX2i）により測定した。測定は25℃、測定スピード5mm/sで行った。結果を表1に示す。

（表1）

	接着条件	接着強度 (kPa)
実施例1	30重量%A1C o l + CAD 100mM	13.1
実施例2	30重量%A1C o l + CAD 50mM	6.2
実施例3	30重量%A1C o l + CAD 30mM	3.3
実施例4	50重量%A1C o l + CAD 100mM	19.9

表1の実施例1～3の比較により、CAD濃度が高くなるほど接着強度が強くなることが分かる。また、実施例1と4の比較により、一定濃度のCAD濃度では、A1C o l濃度が高いほど接着強度が高くなることが分かる。

比較例1

生体組織用接着剤として、フィブリン糊（ヘキスト社製、商品名 ベリプラストP）のA液とB液を混合し、生体組織用接着剤とした。この生体組織用接着剤を予め用意した豚モモ肉（厚さ2mm、幅2cm、長さ6cm）に2×2cm²の面積で0.20g塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に50gの錘をのせ、37℃で12時間放置した。

比較例2

生体組織用接着剤として、ゼラチン-レゾルシノール溶液及びホルムアルデヒド-グルタルアルデヒド溶液の2液からなるゼラチン糊（E. H. S. 社（フランス）製、商品名 GRF グルー）を用いた。ゼラチン-レゾルシノール溶液

- 1 を予め用意した豚モモ肉（厚さ 2 mm、幅 2 cm、長さ 6 cm）に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の面積で 0.20 g 塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に 50 g の錘をのせ、37℃で 12 時間放置した。

比較例 3

- 5 2-オクチルシアノアクリレート（ETHICON 社製、商品名 DERAMABOND）を用いた。この生体組織用接着剤を予め用意した豚モモ肉（厚さ 2 mm、幅 2 cm、長さ 6 cm）に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の面積で 0.25 g 塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に 50 g の錘をのせ、37℃で 12 時間放置した。

- 10 比較例 1～3 の生体組織用接着剤について引っ張り試験機（英弘精機社製 T A-X T 2 i）により接着強度を測定した。測定は 25℃、測定スピード 5 mm/s で行った。比較例 1～3 の結果と実施例 4 の最大接着条件（A1C o l 濃度：50 重量%、CAD 濃度：100 mM）の結果を表 2 に示す。

（表 2）

15

接着剤	接着強度 (k P a)
実施例 4	15.8
比較例 1	0.7
比較例 2	15.2
比較例 3	25.8

- 20 表 2 より、実施例 4 の CAD を用いた生体組織用接着剤では、比較例 3 には及ばないものの、比較例 1 及び比較例 2 の生体組織用接着剤群よりも、接着強度が高いことが分かる。

産業上の利用可能性

1 本発明は、毒性の少ない生体内分解吸収性粘着性医用材料を提供するもので、
用途としては、生体用組織接着剤の他に止血材、血管塞栓材、シーラント、動脈
瘤の封止剤等、医療現場で直接架橋させて用いる医用材料に用いることができる。
この生体内分解吸収性粘着性医用材料は、従来のようにその適用時の毒性に注意
5 を払う必要がなく、その操作も極めて簡単である。

1 0

1 5

2 0

1

請 求 の 範 囲

5

1. 生分解性高分子の有機溶媒溶液若しくは水溶液又は水-有機溶媒混合溶液を
接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基
を電子吸引性基によって少なくとも1つ以上修飾した低分子誘導体を硬化成分と
することを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

10

2. 請求の範囲第1項記載の電子吸引性基が、スクシンイミジル、スルホスクシ
ンイミジル、マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニ
ル、トレジル又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせであることを
特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

15

3. 請求の範囲第1項記載の生分解性高分子が、コラーゲン、アテロコラーゲン、
アルカリ可溶化コラーゲン、ゼラチン、ケラチン、アルブミン、グロブリン、フ
ィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、キチン、キトサン、ポリアミノ酸、ポ
リアルコール、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせであること
を特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

20

4. 請求の範囲第1項記載の有機溶媒が、ジメチルスルホキシド (DMSO)、
N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレ
ングリコール、ポリプロピレングリコールの1種又は2種以上の組み合わせであ
ることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

5. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれかに記載された二成分系の生体内分
解吸収性粘着性医用材料からなることを特徴とする軟組織と軟組織、軟組織と硬
組織、又は硬組織と硬組織と接合する医用組織接着剤。

1 6. 請求の範囲第 1 項ないし第 4 項のいずれかに記載された二成分系の生体内分
解吸収性粘着性医用材料からなることを特徴とする止血材、血管塞栓材、シーラ
ント、又は動脈瘤の封止剤。

5

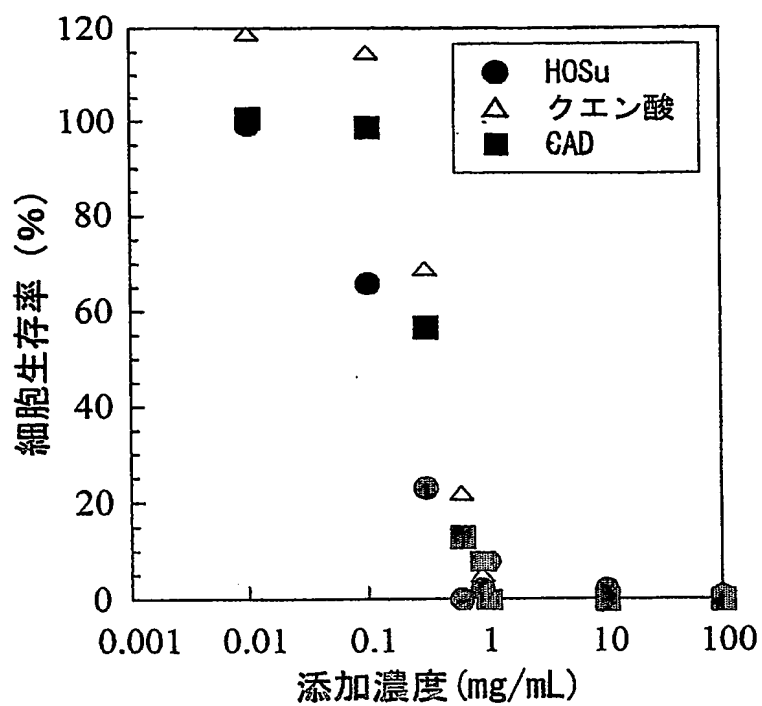
1 0

1 5

2 0

1/1

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61L25/00, 31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L25/00, 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-296039 A (Aibaitsu Kabushiki Kaisha), 18 November, 1997 (18.11.97), Claim 2 (Family: none)	1-6
A	JP 9-103479 A (Gunze Ltd.), 22 April, 1997 (22.04.97), Claim 1 (Family: none)	1-6
A	JP 6-296679 A (Nitta Gelatin Inc.), 25 October, 1994 (25.10.94), Claim 2 (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April, 2004 (22.04.04)

Date of mailing of the international search report

18 May, 2004 (18.05.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl⁷ A61L24/00, 31/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl⁷ A61L24/00, 31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 9-296039 A (アイバイツ株式会社) 1997. 1 1. 18, 請求項2 (ファミリーなし)	1-6
A	J P 9-103479 A (グンゼ株式会社) 1997. 04. 22, 請求項1 (ファミリーなし)	1-6
A	J P 6-296679 A (新田ゼラチン株式会社) 1994. 10. 25, 請求項2 (ファミリーなし)	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 04. 2004

国際調査報告の発送日

18. 5. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492